

Oponentský posudek na doktorskou disertační práci
Mgr. Petry Herzigové: *Heterocyklické sloučeniny s antimykobakteriální aktivitou.*

Doktorská disertační práce zpracovaná pod vedením školitelky Doc. RNDr. Věry Klimešové, CSc. vznikla na katedře anorganické a organické chemie FaF UK v Hradci Králové a na Institutu pro makromolekulární a organickou chemii Univerzity Friedricha Schillera v Jeně za podpory grantu GA UK a výzkumného záměru na pracovišti řešitele na problematice v dnešní době velmi aktuální.

Jejím cílem je jednak příspěvek ve formě syntézy antimykobakteriálních látek ze skupiny sirných derivátů pyridinu a v další části poté jako hledání a syntéza nových struktur potenciálních antituberkulotik, oboje spojené s hodnocením biologické aktivity těchto látek.

Práce nás v úvodu zavádí do problematiky tuberkulózy a jejího léčení včetně prezentace současných účinných léčiv a jejich způsobu užití v medicínské praxi.

V následující literární části nám uchazečka představuje přehled přípravy sirných derivátů, zejména sulfidů a vhodných cest k její syntéze. Na to pak navazuje přehledný úvod do metodiky biologického hodnocení účinnosti potenciálních léčivých substancí.

Takto je ukončena literární prezentace a práce pokračuje diskusí částí, zabývající se výsledky a popisem syntetických pokusů. V této části postrádám diskusi vztahující se ke Kapitole 6., týkající se hledání nových struktur aktivních antituberkulotik. Na diskusi chemické části disertační práce navazuje diskuse vztahující se k testování biologické aktivity a přehled srovnávacích hodnot běžně používaných antituberkulotik. V navazující Experimentální části jsou popsány konkrétně metody syntézy a provedena identifikace a charakterizace připravených sloučenin.

Práce vychází z řádné rešerše, je sepsána přehledně, je vhodně uspořádána a obsahuje jen minimum překlepů. Oponent má poněkud práci usnadněnou, poněvadž některé části a to včetně výsledků biologické aktivity jsou již publikovány. Na druhé straně nejsou ještě publikovány všechny syntézy v práci zmíněné. Je třeba konstatovat, že v průběhu práce bylo připraveno 112 nových derivátů 4-(substituovaných fenylalkylsulfanyl)pyridin-2-karboxylových kyselin sloučenin, které byly řádně popsány a charakterizovány. Dále syntetizovala řadu nových strukturně odlišných látek, kde hledala možnost jejich uplatnění jako antituberkulotika.

Doktorandka se setkávala při své práci s řadou syntetických problémů, se kterými se dokázala vypořádat a najít řešení. Pozitivem je doložení průzkumu testů syntetizovaných látek a jejich biologické aktivity. I když proti klasickému *Mycobacterium tuberculosis* syntetizované látky neprokázaly větší účinnost než klasické prostředky, je třeba vyzvednout aktivitu syntetizovaných látek vůči *Mycobacterium avium*.

K práci bych si dovolu|vznést některé připomínky:

str. 30, Obr. 2 by si zasloužil lepší legendu, která by grafiku lépe vysvětlila;

ve Schématech 5 a 9 chybí popis substituentu X;

v celé práci jsou velmi zjednodušeně a nesprávně zobrazovány struktury N-oxidů, což ve vyhocené podobě se objeví na str. 58 ve schématu nahoře;

objevují se některé nedostatky v chemickém názvosloví (oddělování alkylů závorkami);

v Experimentální části by bylo žádoucí označit postupy z literatury hned indexem s číslem odkazu u názvu sloučeniny a ne až u prezentovaných charakteristik na konci návodu.

ačkoliv v úvodu Experimentální práce se hovoří o použitém přístroji pro elementární analýzy, nenašel jsem ani v disertační práci, ani v odpovídajících publikacích jejich výsledky.

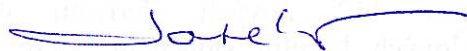
Dále mám několik otázek k vlastní práci:

- 1) Obecně je známo, že sirné deriváty potlačují růst plísní a hub. Je na tomto poznatku založen také Váš výběr sloučenin pro syntézu látek, které by měly mít tuberkulostatické vlastnosti?
- 2) Na str. 17 se zmiňujete o mechanismu alkylace thiolátů jako o S_N2 reakci. Jak byste prokázala, že skutečně reakce probíhá tímto mechanismem?
- 3) Jak byste vysvětlila výsledek reakce akrylonitrilu v přítomnosti dvou nukleofilů na str. 19 na druhém schématu ze spodu?
- 4) Je škoda, že není věnována větší pozornost vysvětlení a prodiskutování neobvyklé reakce z látky **46** na látku **47** ve Schématu 7, str. 33, navíc publikované v nepřístupném časopise. Můžete povědět něco o mechanismu této přeměny?
- 5) Proč podle Vašeho názoru probíhá reakce podle Schématu 1 z látky **31** na **33** bez ataku halogenu v poloze 4, ač v následujícím kroku ve stejném rozpouštědle je halogen substituován thiomocovinou na **35**?

V závěru je třeba vysoce ohodnotit výstupy práce, kde jsou publikovány jak syntézy a charakteristiky nových látek společně s výsledky biologických testů. V předložené práci se objevují v příloze 4 publikované práce, na další vyšlou v letošním roce mám odkaz (Eur. J. Org. Chem. **2009**, 3404-3412). Některé z připojených prací však obsahují výsledky, které nejsou obsahem předložené disertace. Při hodnocení nelze zapomenout na 11 vystoupení s výsledky na konferencích.

Celkově předloženou práci hodnotím jako velmi zdařilou, přinášející nové poznatky do oblasti ve smyslu zadání a proto doporučuji práci k obhajobě a po úspěšné obhajobě udělení vědecké kvalifikace Ph.D.

V Brně, 20.7.2009



Prof. RNDr. Milan Potáček, CSc.
pověřený oponent